

**PENGARUH MELATONIN TERHADAP KADAR *INTERLEUKINE-8*
PLASMA, JUMLAH NEUTROFIL DARAH, SKOR COPD
ASSESSMENT TEST (CAT), DAN LAMA RAWAT INAP
PENDERITA PPOK EKSASERBASI AKUT**

TESIS



Oleh

Ida Nurromdoni

S601208006

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS PULMONOLOGI DAN
KEDOKTERAN RESPIRASI FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SEBELAS MARET**

2017



**PENGARUH MELATONIN TERHADAP KADAR *INTERLEUKINE-8* PLASMA,
JUMLAH NEUTROFIL DARAH, SKOR *COPD ASSESSMENT TEST* (CAT), DAN
LAMA RAWAT INAP PENDERITA PPOK EKSASERBASI AKUT**

Tesis ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar
DOKTER SPESIALIS PARU DAN PERNAPASAN

Ida Nurromdoni
S601208006

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS PULMONOLOGI DAN
KEDOKTERAN RESPIRASI FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SEBELAS MARET**

2017

**Penelitian ini dilakukan di Bagian Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas
Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta/Rumah Sakit Umum Dr
Moewardi Surakarta**

Pimpinan : dr.Ana Rima Setijadi.,Sp.P(K), FISR
Pembimbing I. Prof.Dr.Suradi,dr.Sp.P(K),MARS,FISR
II. Dr. dr. Yusup Subagio S, Sp.P(K),FISR

**PENELITIAN INI MILIK BAGIAN PULMONOLOGI DAN
KEDOKTERAN RESPIRASI FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SEBELAS MARET SURAKARTA**

KATA PENGANTAR

Alhamdulillahirrobbil'alamin, yang pertama dan utama penulis panjatkan segala puji syukur panjatkan kehadiran Alloh SWT atas segala ridhlo dan karunia-Nya. Kedua, shalawat dan salam mudah-mudahan selalu terlimpahkan kepada baginda Rasullulloh SAW beserta keluarganya, sahabat, dan umatnya yang masih mengikuti ajarannya. Aamiin

Berkat rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tugas penulisan tesis yang berjudul **PENGARUH MELATONIN TERHADAP KADAR INTERLEUKINE-8 PLASMA, JUMLAH NEUTROFIL DARAH, SKOR COPD ASSESSMENT TEST (CAT), DAN LAMA RAWAT INAP PENDERITA PPOK EKSASERBASI AKUT**. Tesis ini penulis susun untuk memenuhi salah satu persyaratan akhir menempuh Program pendidikan dokter spesialis pulmonologi dan kedokteran respirasi di Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret (UNS).

Kelancaran penulisan tesis ini tidak lepas dari bimbing, arahan, petunjuk, kerjasama, dan doa dari berbagai pihak, baik mulai tahap persiapan, penyusunan hingga terselesaikannya tesis ini. Penulis dalam kesempatan ini menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada yang terhormat:

1. **Prof. Dr. Ravik Karsidi, Drs. MS**, selaku rektor Universitas Sebelas Maret Surakarta.
2. **Prof.Dr. Hartono, dr., M.Si**, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.
3. **Prof. Dr. Suradi, dr., Sp.P(K), MARS, FISR**, selaku Ketua Program Studi S3 Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Guru besar program studi Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta, dan selaku pembimbing I penelitian ini. Penulis haturkan terima kasih dan rasa hormat yang setinggi-tingginya kepada beliau atas waktu yang diluangkan untuk memberikan bimbingan, kritik, dan sarannya selama ini. Penulis juga haturkan terima kasih yang setinggi-tingginya atas ilmu dan pengetahuan yang telah beliau berikan kepada penulis dalam menjalani pendidikan dan menyelesaikan penelitian ini.
4. **Dr. Reviono, dr., Sp.P(K), FISR**, selaku Pembantu Dekan II Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta, pembimbing I penelitian ini, dan selaku staf pengajar bagian Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran

Universitas Sebelas Maret Surakarta. Terima kasih penulis ucapkan atas segala bimbingan, ilmu, petunjuk dan waktu yang telah diluangkan dalam memberikan bimbingan selama menjalani pendidikan dan menyelesaikan penelitian ini.

5. **Yusup Subagio Sutanto, dr., Sp.P(K), FISR**, selaku Kepala Bagian Pulmonologi RSUD Dr. Moewardi Surakarta dan selaku staf pengajar bagian Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta, dan selaku pembimbing II penelitian ini. Penulis mengucapkan terima kasih atas bimbingan, dorongan, dan sarannya selama menjalani pendidikan dan penelitian. Nasihat dan kritik yang membangun memberikan kesan tersendiri bagi penulis.
6. **Ana Rima Setijadi, dr., Sp.P (K), FISR**, selaku Ketua Program Studi dan staf pengajar di bagian Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta yang telah memberikan motivasi dalam menyelesaikan tesis ini. Terimakasih atas segala keramahan dan kesabarannya dalam membimbing dan memotivasi penulis selama menjalani pendidikan di bagian Pulmonologi.
7. **Dr. Eddy Surjanto, dr., Sp.P(K)**, selaku staf pengajar di bagian Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi yang telah memberikan petunjuk, bimbingan, saran, dan kritik yang membangun. Kesabaran dan perhatian beliau dalam mendidik memberikan kesan yang dalam buat penulis.
8. **Dr. Hadi Subroto, Sp.P(K),MARS**, selaku sesepuh bagian Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi. Penulis mengucapkan terima kasih atas pesan, nasehat, dan saran yang selalu beliau sampaikan demi kemajuan dan perkembangan ilmu Pulmonologi. Nilai moral pendidikan kedokteran khususnya di bidang Pulmonologi yang beliau selalu tanamkan memberikan makna yang dalam buat penulis.
9. **Dr. Harsini, dr., Sp.P (K), FISR**, selaku staf pengajar di bagian Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta, penulis haturkan terima kasih dan rasa hormat kepada beliau atas bimbingan, dorongan, dan saran selama menjalani pendidikan.
10. **Jatu Aphridasari, dr., Sp.P (K), FISR**, selaku staf pengajar di bagian Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta. Penulis ucapkan terima kasih atas bimbingan, dorongan, dan sarannya selama menjalani pendidikan. Terima kasih atas ilmu-ilmu baru yang selalu *up to*

date. Beliau selalu memberikan inspirasi dan pengetahuan bahwa ilmu paru itu cukup luas.

11. **Ahmad Farih Raharjo, dr., Sp.P, M. Kes**, selaku pengajar di bagian Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta. Penulis mengucapkan terima kasih atas bimbingannya selama menjalani pendidikan. Terima kasih penulis ucapkan atas kritik membangun yang telah disampaikan kepada penulis selama menjalani pendidikan.
12. **Dewi N. Makhabah, dr., SpP, M. Kes**, selaku pengajar di bagian Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta, penulis haturkan terima kasih atas bimbingan dan sarannya selama menjalani pendidikan.
13. **Windu Prasetyo, dr., Sp.P.** selaku pengajar di bagian Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta, penulis haturkan terima kasih yang telah memberikan ijin untuk penelitian pasien pasien PPOK eksaserbasi akut di RSUD Sragen dan atas bimbingan dan sarannya sehingga peneulis dapat menyelesaikan penelitian ini dengan baik.
14. **Imron Riyatno, dr., SpP, M. Kes.** selaku pengajar di bagian Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta, penulis haturkan terima kasih yang telah memberikan ijin untuk penelitian pasien pasien PPOK eksaserbasi akut di RSUD Sragen dan atas bimbingan dan sarannya sehingga peneulis dapat menyelesaikan penelitian ini dengan baik.

Ucapan terimakasih juga penulis sampaikan kepada:

1. Direktur RSUD Dr. Moewardi Surakarta
2. Direktur Pasca Sarjana UNS Surakarta
3. Kepala Bagian Ilmu Bedah RSUD Dr. Moewardi/FK UNS
4. Kepala Bagian Ilmu Penyakit Dalam RSUD Dr. Moewardi/FK UNS
5. Kepala Bagian Radiologi RSUD Dr. Moewardi/FK UNS Surakarta
6. Kepala Bagian Kardiologi RSUD Dr. Moewardi/FK UNS Surakarta
7. Kepala Bagian Kesehatan Anak RSUD Dr. Moewardi/FK UNSSurakarta
8. Kepala Bagian Anestesi RSUD Dr. Moewardi/FK UNS Surakarta
9. Kepala Instalasi Gawat Darurat RSUD Dr. Moewardi Surakarta
10. Direktur RSUD Sragen

11. Kepala BKPM Semarang
12. Kepala BKPM Klaten
13. Kepala BKPM Pati
14. Kepala BKPM Magelang

beserta seluruh staf atas bimbingan dan ilmu pengetahuan yang diberikan selama penulis menjalani pendidikan.

Penghormatan, penghargaan, dan rasa terimakasih yang setinggi-tingginya penulis sampaikan kepada kedua orang tua tercinta Bapak Imam Supardi, atas segala doa, dukungan, bimbingan, dan kasih sayang beliau, penulis sangat merasa beruntung menjadi putri beliau dan pola didik beliau yang sangat luar biasa sehingga penulis bisa tetap kuat dalam situasi sesulit apapun. Kepada Ibunda tercinta Ibu Sutini Supardi, yang senantiasa mendoakan dan memberikan motivasi kepada penulis, terimakasih dan rasa hormat yang setinggi-tingginya penulis sampaikan atas doa, kasih sayang, dan dukungannya saat ini. Tidak ada satupun di dunia ini yang dapat penulis berikan untuk membalas kebaikan beliau. Tidak ada satupun di dunia ini yang dapat menggantikan tempatnya di hati penulis. Tanpa beliau, penulis tidak akan bisa seperti sekarang ini.

Kepada ketiga anakku, Ali Muhajir Idhar, Alma syifa Idhar, dan Syafira Al Firdausy Idhar, terimakasih atas doa, pengertian, pengorbanan, dan kesabarannya selama ini tanpa didampingi oleh penulis untuk mengikuti pendidikan. Memiliki kalian adalah hal terindah yang pernah dan akan selalu penulis inginkan. Karena kalian penulis selalu semangat menyongsong masa depan yang indah, memotivasi penulis untuk lebih baik dari hari ke hari. Kepada suamiku, ayah dari anak-anakku Sri Hartono SE.MM, terima kasih sebesar-besarnya atas cinta, pengertian, dukungan, kesabarannya telah mendampingi anak-anak, dan segalanya sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan dengan lancar.

Kepada rekan-rekan residen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNS dr. Fransisca, dr. Artrien, dr. Ita, dr. Ari Kuncoro, dr. Dramora, dr. Umar, dr. Mukti, dr. Kurnia, dr. Juli, dan yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu, terimakasih atas semua bantuan, doa, dan kerjasamanya selama ini. Kepada karyawan SMF paru (mas Waluyo, mbak Yamti, mbak Anita, mas Arif, dan mbak nanda) serta kepada mas Harnoko terima kasih atas bantuan dan kerjasamanya selama ini. Kepada semua rekan perawat poliklinik paru (bu Krisni, bu Umi, bu Arnia, pak Ranto, mas Sigit) dan bangsal rawat paru di

RSUD Dr. Moewardi, RSUD Sragen, serta rekan kerja di SMF paru (Mas waluyo, mbak yamti, mbak anita, mbak nanda, dan mas arif) dan mas harnoko serta kepada semua pihak yang tidak bisa kami sebutkan satu persatu yang telah banyak membantu dalam proses belajar penulis selama ini.

Dengan keterbatasan pengalaman, pengetahuan, dan kepustakaan dalam penulisan tesis ini, maka penulis menyadari masih banyak kekurangan dan pengembangan lebih lanjut agar dapat bermanfaat. Oleh sebab itu, penulis mengharapkan kritik dan saran demi kesempurnaan serta sebagai masukan bagi penulis untuk penelitian dan penulisan karya ilmiah di masa mendatang. Akhir kata, penulis berharap tesis ini memberikan manfaat bagi kita semua, terutama untuk pengembangan ilmu pengetahuan di bidang kedokteran dan khususnya bidang kedokteran Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi. Amin.

Surakarta, 28 September 2017

Penulis

Ida Nurromdoni, 2017. Tesis. **Pengaruh melatonin terhadap kadar interleukine-8 plasma, jumlah neutrofil darah, skor *COPD assessment test* (CAT), dan lama rawat inap penderita PPOK eksaserbasi akut.**

Supervisor I: Prof Dr. Suradi, dr., Sp.P (K) MARS, FISIR, II: Dr. Yusup Subagio Sutanto, dr., Sp.P (K) FISIR. Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Universitas Sebelas Maret Surakarta.

ABSTRAK

PENGARUH MELATONIN TERHADAP KADAR *INTERLEUKINE-8* PLASMA, JUMLAH NEUTROFIL DARAH, SKOR COPD ASSESSMENT TEST (CAT), DAN LAMA RAWAT INAP PENDERITA PPOK EKSASERBASI AKUT

Ida Nurromdoni

Pendahuluan: Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) eksaserbasi merupakan kondisi akut yang ditandai perburukan gejala respirasi dari variasi normal harian dan membutuhkan perubahan terapi. Inflamasi pada PPOK eksaserbasi ditandai peningkatan kadar IL-8, gejala klinis dan risiko rawat inap. Melatonin mempunyai efek dan berperan sebagai antiinflamasi dapat digunakan sebagai terapi tambahan pada pasien PPOK eksaserbasi akut. Penelitian ini bertujuan menganalisis pengaruh melatonin terhadap kadar IL-8 plasma, jumlah neutrofil darah, skor *COPD assessment test* (CAT), dan lama rawat inap penderita PPOK eksaserbasi akut

Metode: Uji klinis eksperimental dengan *pretest and posttest design* ini dilakukan pada 30 penderita PPOK eksaserbasi akut di RSUD Dr. Moewardi Surakarta dan RSUD dr. Soehadi Prijonegoro Sragen mulai tgl 8 Mei-31 Mei 2017. Sampel diambil secara *consecutive sampling* dibagi dalam dua kelompok meliputi kelompok perlakuan (n=15) mendapat terapi standar dan tablet melatonin 1x3mg/hari selama rawat inap dan kelompok kontrol hanya mendapat terapi standar (n=15). penurunan derajat inflamasi diukur dengan pemeriksaan IL-8 plasma, jumlah neutrofil darah, perbaikan klinis diukur dengan skor CAT dan lama rawat inap diukur saat datang ke rumah sakit dan terdiagnosis PPOK eksaserbasi secara klinis dan pada saat memenuhi kriteria untuk dipulangkan.

Hasil: Terdapat perbedaan bermakna ($p=0,024$) penurunan kadar IL-8 plasma kelompok perlakuan ($-13,175 \pm 8,66$ pg/ml), dibanding kontrol ($-7,51 \pm 3,33$ pg/ml), bermakna ($p=0,002$) penurunan skor CAT kelompok perlakuan ($-10,73 \pm 2,05$) dibanding kelompok kontrol ($-7,73 \pm 2,74$), lama rawat inap bermakna dengan ($p=0,001$) kelompok perlakuan ($6,73 \pm 1,16$) dibanding kelompok kontrol ($10,13 \pm 1,51$), dan secara statistik tidak bermakna ($p=0,917$) penurunan jumlah neutrofil darah kelompok perlakuan ($-3.79 \pm 3.25.10^3$ sel/ μ L) dan kelompok kontrol ($-2.90 \pm 4.62.10^3$ sel/ μ L).

Simpulan: Penambahan tablet melatonin 1x3mg/hari selama perawatan signifikan menurunkan kadar IL-8 plasma, skor CAT, dan lama rawat inap, tetapi tidak signifikan secara statistik menurunkan jumlah neutrofil darah pasien PPOK eksaserbasi akut

Kata kunci: Tablet melatonin, PPOK eksaserbasi akut, *Interleukine-8* plasma, jumlah neutrofil darah, skor CAT, lama rawat inap

ABSTRACT

EFFECTS OF MELATONIN TO INTERLEUKINE-8, BLOOD NEUTROPHIL COUNT, COPD ASSESSMENT TEST SCORES, AND LENGTH OF STAY WITH COPD EXACERBATIONS

Introduction: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbation is an acute condition with worsening symptoms which requires treatment changes. Inflammation in exacerbations is marked by increased of IL-8 plasma level, blood neutrophil count, clinical symptoms, and risk of hospitalization. Melatonin has antiinflammatory effect thus, it can be used as an additional drug in COPD exacerbations. This study aimed to analyze the effect of melatonin on IL-8 plasma levels, blood neutrophil count, CAT scores, and length of stay (LOS) in patients with COPD exacerbations

Methods: This experimental study was conducted on 30 patients with COPD exacerbation in Dr. Moewardi Hospital Surakarta and Dr. dr. Soehadi Prijonegoro Hospital Sragen in 8-31 May 2017. The samples were taken by consecutive sampling, then they were grouped into control (n=15 received standard therapy), and treatment groups (n=15 received standard therapy + melatonin 1x 3mg/day). Interleukine-8 plasma level, blood neutrophil count, CAT scores, LOS were measured at admission and discharged

Results: The decrease of IL-8 plasma level in control and treatment groups were ($-7,51 \pm 3,33$ pg/ml) and ($-13,175 \pm 8,66$ pg/ml) respectively ($p=0,024$), decreased blood neutrophil count in control and treatment groups were ($-2,90 \pm 4,62 \cdot 10^3$ sel/ μ L) and ($-3,79 \pm 3,25 \cdot 10^3$ sel/ μ L) no statistically significant difference respectively ($p=0,917$), decrease CAT score in control and treatment groups were ($-7,73 \pm 2,74$) and ($-10,73 \pm 2,05$) respectively ($p=0,002$), and decrease LOS in control and treatment groups were ($10,13 \pm 1,51$) and ($6,73 \pm 1,16$) respectively ($p=0,001$).

Conclusions: The addition of melatonin 1x3mg/day during hospitalization was significantly lowered of IL-8 plasma levels, CAT scores, and shortening the length of stay but no statistically significant difference blood neutrophil count with acute exacerbation of COPD

Keywords: Melatonin tablet, acute exacerbation of COPD, IL-8 plasma level, blood neutrophil count, CAT scores, length of stay.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
--------------------	---

LEMBAR PENGESAHAN	ii
KATA PENGANTAR	v
ABSTRACT	x
ABSTRAK.....	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
DAFTAR SINGKATAN	xix
BAB I. PENDAHULUAN	
A. Latar belakang masalah	1
B. Rumusan masalah	3
C. Tujuan penelitian	3
D. Manfaat penelitian	4
BAB II. LANDASAN TEORI	
A. Landasan Teori	5
1. Penyakit paru obstruktif kronik	5
2. Patogenesis	5
a. Inflamasi pada PPOK	6
• Sitokin dan kemokin.....	7
• <i>Interleukine-8</i>	9
• Neutrofil	11
• Sel epitel	12
• Makrofag	14
• Sel limfosit	14
b. Apoptosis	15
c. Ketidakseimbangan oksidan-antioksidan	16
d. Ketidakseimbangan protease dan antiprotease	17
3. Patologi PPOK.....	18
4. Patofisiologi	20
a. Hipersekresi mukus dan disfungsi silia	20
b. Gangguan pertukaran gas	20

c. Obstruksi aliran udara dan hiperinflasi.....	20
d. Inflamasi sistemik.....	22
5. Diagnosis	23
a) PPOK stabil.....	24
b) PPOK ekaserbasi	25
6. Penatalaksanaan	27
7. Melatonin	28
a. Biosintesis melatonin	28
b. Reseptor melatonin	29
c. Sumber melatonin	32
d. Farmakokinetik dan farmakodinamik melatonin	33
e. Dosis melatonin	34
f. Efek samping, interaksi obat, dan kontra indikasi melatonin	34
g. Peran melatonin pada sistem imun	34
h. Peran melatonin sebagai anti inflamasi	35
i. Peran melatonin sebagai anti oksidan	36
8. Peran melatonin pada PPOK	38
B. Kerangka teori	42
C. Kerangka konseptual	44
D. Hipotesis	46

BAB III. METODE PENELITIAN

A. Rancangan penelitian.....	47
B. Tempat dan waktu penelitian.....	47
C. Populasi penelitian.....	47
D. Pemilihan sampel.....	47
E. Besar sampel.....	47
F. Kriteria inklusi, eksklusi, dan diskontinyu	48
G. Variabel penelitian.....	48
H. Definisi operasional variabel penelitian	49
I. Instrumen penelitian	52
J. Prosedur pengumpulan data	52
K. Teknik pemeriksaan.....	53

L. Etika penelitian	56
M. Analisa data	56
N. Alur penelitian	57
BAB IV. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	
A. Hasil.....	58
B. Pembahasan	67
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	
A. Kesimpulan.....	77
B. Saran	77
DAFTAR PUSTAKA	78
LAMPIRAN	

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Patogenesis PPOK	6
----------------------------------	---

Gambar 2. Inflamasi dan sel imun pada patogenesis PPOK	7
Gambar 3. Sitokin dan kemokin pada patogenesis PPOK.....	8
Gambar 4. Kemotaksis <i>Interleukine-8</i> terhadap neutrofil pada PPOK	10
Gambar 5. Peran neutrofil pada PPOK	12
Gambar 6. Peran BEC pada patogenesis PPOK.	13
Gambar 7. Peran makrofag pada patogenesis PPOK.	14
Gambar 8. Mekanisme apoptosis pada patogenesis PPOK.....	15
Gambar 9. Mekanisme etiopatogenik stres oksidatif	16
Gambar 10. Mekanisme aktivasi NF- KB oleh stres oksidatif	17
Gambar 11. Mekanisme asap rokok penyebab emfisema pada PPOK.....	18
Gambar 12. Mekanisme perubahan patologi PPOK.....	18
Gambar 13. Patofisiologi obstruksi saluran napas pada PPOK.....	21
Gambar 14. Mekanisme patofisiologi hiperinflasi	22
Gambar 15. Inflamasi sistemik dan komorbid pada PPOK.....	23
Gambar 16. Kuesioner CAT.....	24
Gambar 17. Penilaian PPOK berdasarkan ABCD.....	25
Gambar 18. Terapi farmakologi pada PPOK	27
Gambar 19. Biosintesis melatonin dari <i>tryptophan</i>	28
Gambar 20. Reseptor melatonin	30
Gambar 21. Pengaturan sekresi melatonin	31
Gambar 22. Peran melatonin pada penyesuaian irama endogen	31
Gambar 23. Peran melatonin terhadap aktivasi sistem imun	35
Gambar 24. Peran melatonin sebagai anti inflamasi	36
Gambar 25. Mekanisme kerja melatonin.....	38
Gambar 26. Peran melatonin sebagai antifibrosis	40
Gambar 27. Kerangka teori	43
Gambar 28. Kerangka konsep	44
Gambar 29. Alur penelitian	57
Gambar 30. Perbandingan kadar IL-8 plasma	62
Gambar 31. Perbandingan jumlah neutrofil darah.....	64
Gambar 32. Perbandingan skor CAT	65
Gambar 33. Perbandingan lama rawat.....	66

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Perubahan patologi pada PPOK	19
Tabel 2. Klasifikasi PPOK eksaserbasi menurut GOLD 2017	26
Tabel 3. Kadar rata-rata melatonin pada berbagai makanan	33
Tabel 4. Interpretasi skor CAT masing masing item.....	51
Tabel 5. Karakteristik subyek penelitian	60
Tabel 6. Deskripsi dan perbandingan kadar IL-8 plasma sebelum dan sesudah serta antara kelompok kontrol dan perlakuan.....	61
Tabel 7. Deskripsi dan perbandingan jumlah neutrofil darah sebelum dan sesudah serta antara kelompok kontrol dan perlakuan	62
Tabel 8. Deskripsi dan perbandingan skor CAT sebelum dan sesudah serta antara kelompok kontrol dan perlakuan.....	64
Tabel 9. Deskripsi dan perbandingan lama rawat inap sebelum dan sesudah serta antara kelompok kontrol dan perlakuan.....	66

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Lembar penjelasan kepada pasien.....	85
--	----

Lampiran 2. Lembar persetujuan mengikuti penelitian.....	88
Lampiran 3. Lembar data pasien	89
Lampiran 4. Lembar teknik pemeriksaan	91
Lampiran 5 Lembar kelaikan etik.....	92
Lampiran 6. Lembar <i>ethical clearance</i>	95
Lampiran 7. Lembar ijin penelitian RSUD Dr. Moewardi.....	96
Lampiran 8. Lembar permohonan ijin penelitian RS Soehadi Prijonegoro Sragen	97
Lampiran 9. Lembar ijin penelitian RSUD RS Soehadi Prijonegoro Sragen.....	98
Lampiran 10. Lembar permohonan ijin penelitian ke Kesbangpol Kab Sragen	99
Lampiran 11. Lembar rekomendasi penelitian dari Bangkospol Kab Sragen	100
Lampiran 12. Lembar Hasil pemeriksaan laboratorium penelitian	101
Lampiran 13. Lembar rekapitulasi data penelitian	102
Lampiran 14. Lembar hasil pengolahan data dengan SPSS	103

DAFTAR SINGKATAN

APC	: <i>Antigen presenting cells</i>
ATS	: <i>American Thoracic Society</i>

AUC	: <i>Area Under the Curve</i>
BAL	: <i>Bronchoalveolar lavage</i>
BM	: <i>Basement membrane</i>
BOLD	: <i>The burden of obstructive lung disease</i>
CAM	: <i>Cell adhesion molecules</i>
CAT	: <i>COPD assessment test</i>
CCL2	: <i>CC-chemokine ligand 2</i>
CCR2	: <i>CC-chemokine receptor 2</i>
CD4+	: <i>Cluster of differentiation 4+</i>
CD8+	: <i>Cluster of differentiation 8+</i>
CO ₂	: <i>Karbon dioksida</i>
COX-2	: <i>Cyclooxygenase-2</i>
CRP	: <i>C-reactive protein</i>
CRQ	: <i>Chronic Respiratory Disease Questionnaire</i>
CSC	: <i>Cigarrete smoke condensate</i>
CXCL1	: <i>CXC-chemokine ligand-1</i>
CXCL8	: <i>CXC-chemokine ligand-8</i>
CXCL9	: <i>CXC-chemokine ligand-9</i>
CXCL10	: <i>CXC-chemokine ligand-10</i>
CXCL12	: <i>CXC-chemokine ligand-12</i>
CXCR2	: <i>CXC-chemokine receptor 2</i>
CXCR3	: <i>CXC-chemokine receptor 3</i>
CTGF	: <i>connective tissue growth factor</i>
CYP3A4	: <i>cytochrome P450 3A4</i>
DNA	: <i>dioxy nucleic acid</i>
ECM	: <i>Extra cellular matrix</i>
EGF	: <i>Epidermal growth factor</i>
EGFR	: <i>Epidermal growth factor receptors</i>
EGCG	: <i>Epigallocatechin-3-gallate</i>
eNOS	: <i>Endothelial nitric oxide synthase</i>
ERK	: <i>Extracellular signal- regulated kinase</i>
ERS	: <i>European Thoracic Society</i>

FasL	: <i>Fas ligand</i>
G-CSF	: <i>granulocyte colony-stimulating factor</i>
GM-CSF	: <i>Granulocyte-macrophage colony stimulating factors</i>
GOLD	: <i>Global initiative for chronic obstructive lung disease</i>
GRO- α	: <i>growth-related oncogene-α</i>
GSH	: <i>Glutathione</i>
HDAC2	: <i>Histone deacetylase-2</i>
ICAM	: <i>Intercellular adhesion molecule</i>
HHD	: <i>Hipertensive heart disease</i>
IFN- γ	: <i>interferon-γ</i>
IgA	: <i>immunoglobulins A</i>
IgG	: <i>immunoglobulins G</i>
IgM	: <i>immunoglobulins M</i>
Igs	: <i>Secretory immunoglobulins</i>
IHD	: <i>Ischemic heart disease</i>
IL-1 β	: <i>Interleukin IL-1β</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
IL-4	: <i>Interleukin-4</i>
IL-8	: <i>Interleukin-8</i>
iNOS	: <i>Inducible nitric oxide synthase</i>
IP-10	: <i>interferon-inducible protein</i>
I κ B	: <i>inhibitor NF-κB</i>
IKK	: <i>inhibitor κB kinases</i>
IM	: <i>indeks massa tubuh</i>
I-TAC	: <i>interferon-inducible T-cell α-chemoattractant</i>
JNK	: <i>C-Jun N-terminal kinase</i>
KRF	: <i>Kapasitas residu fungsional</i>
KI	: <i>Kapasitas inspirasi</i>
KVP	: <i>Kapasitas vital paksa</i>
LTB4	: <i>Leucotriene B4</i>
MCP1	: <i>monocyte chemotactic peptide-1</i>
MHC	: <i>Major histocompatibility complex</i>

Mig	: <i>monokine-induced T-cell by interferon</i>
MMPs	: <i>matrix metalloproteases</i>
MMP-1	: <i>matrix metalloproteinase-1</i>
MMP-2	: <i>matrix metalloproteinase-2</i>
MMP-9	: <i>matrix metalloproteinase-9</i>
MMP-12	: <i>matrix metalloproteinase-12</i>
MMP-13	: <i>matrix metalloproteinase-13</i>
mMRC	: <i>Modified British Medical Research Council</i>
MnSOD	: <i>Manganese-dependent superoxide dismutase</i>
MUCs	: <i>Mucus proteins</i>
MUC5B	: <i>Mucus proteins 5B</i>
MUC2	: <i>Mucus proteins 2</i>
NE	: <i>neutrophil elastase</i>
NF-κB	: <i>nuclear factor-κB</i>
NRT	: <i>Nicotine replacement therapy</i>
NK	: <i>Natural killer cells</i>
NO	: <i>nitric oxide</i>
O ₂	: <i>oksigen</i>
PaCO ₂	: <i>Tekanan parsial karbondioksida arteri</i>
PaO ₂	: <i>Tekanan parsial O₂ arteri</i>
PAMPs	: <i>Pathogen-associated molecular patterns</i>
PDGF	: <i>Platelet derived growth factor</i>
PDPI	: <i>Persatuan Dokter Paru Indonesia</i>
PPOK	: <i>Penyakit paru obstruktif kronik</i>
PT	: <i>Perguruan Tinggi</i>
P13K	: <i>Phosphoinositide-3-kinase</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
RSUD	: <i>Rumah sakit umum daerah</i>
SD	: <i>Sekolah Dasar</i>
SGRQ	: <i>St George's Respiratory Questionnaire</i>
SMA	: <i>Sekolah Menengah Atas</i>
SMP	: <i>Sekolah Menengah Pertama</i>

SSA	: <i>Serum amyloid A</i>
Tc1	: <i>T cytotoxic 1</i>
TEAC	: <i>Trolox equivalent antioxidant capacity assay</i>
TGF- α	: <i>Tumor growth factor-α</i>
TGF- β	: <i>Tumor growth factor-β</i>
Th1	: <i>T helper 1</i>
TIMP	: <i>Tissue inhibitor of metalloprotease</i>
TLR	: <i>Toll like receptors</i>
TNF- α	: <i>Tumor necrotizing factor-α</i>
Treg	: <i>T regulatory</i>
VEGF	: <i>Vascular endothelial growth factor</i>
VEGFR	: <i>Vascular endothelial growth factor receptor-2</i>
VEP1	: <i>Volume ekspirasi paksa detik 1</i>
V/Q mismatch	: <i>Ventilation-perfution (V/Q) mismatch</i>
α 1-AT	: <i>α1-antitrypsin</i>
γ -GCS	: <i>Gene for GSH synthesis</i>